

MORTALIDAD EN FIBROSIS QUÍSTICA. ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE CINCO AÑOS EN INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD. MEDELLÍN-COLOMBIA

CYSTIC FIBROSIS MORTALITY. RETROSPECTIVE ANALYSIS OF FIVE YEARS IN A HIGHLY COMPLEX INSTITUTION. MEDELLÍN-COLOMBIA

Dra. Alexandra Parra Z. ¹, Dra. Olga L. Morales M. ², Dra. Marcela I. Almanza G. ³, Dra. Martha H. Cuellar S. ⁴

1. Alexandra Parra Z: Pediatra, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín – Colombia.

2. Olga L Morales M: Neumóloga Pediatra, docente de la Universidad de Antioquia Neumóloga del Hospital Universitario San Vicente Fundación y Fundación Clínica Noel. Medellín - Colombia.

3. Marcela I Almanza G: Pediatra, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín – Colombia.

4. Martha H Cuellar S: Neumóloga Pediatra. Universidad de Antioquia. Neumóloga Clínica SOMER y Fundación Clínica Noel. Medellín – Colombia.

ABSTRACT

Introduction: cystic fibrosis (CF) is a chronic, progressive disease with multisystem involvement and high mortality. An early diagnosis and a multidisciplinary approach lead to longer survival and better quality of life. **Objective:** to characterize the patients who died with CF diagnosis in the period between 2011 and 2017 in the Hospital Universitario San Vicente in Colombia. **Methodology:** descriptive study of case series, with retrospective data collection. **Results:** 168 patients with CF were found in follow-up at the institution during the study period, of which 17 died (10.1%). Eleven deaths corresponded to children under 15 years old (64.7%), with equal distribution of gender (women 52.9% and men 47.1%). The median age at diagnosis was 3 years and median death 12 years. The most frequent clinical compromise was sinopulmonary and gastrointestinal. Pulmonary hypertension occurred in 29.4%. All the patients had a severe functional and nutritional compromise and 82.4% were colonized by *Pseudomonas aeruginosa*. None had multidisciplinary management and most had a low socioeconomic level. BiPAP was used as a palliative measure in 6 patients and all died from ventilatory failure. **Conclusion:** CF mortality in our population continues to present at an early age. The diagnosis of the disease is still made late, compared to developed countries. There was a high proportion of bacterial colonization of the airway and the patients presented a severe clinical and functional status before dying.

Key words: Cystic fibrosis, mortality, *Pseudomonas aeruginosa*, malnutrition, poverty

RESUMEN

Introducción: la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad crónica, progresiva, con compromiso multisistémico y de alta mortalidad. Un diagnóstico temprano y un manejo multidisciplinario llevan a una mayor sobrevida y mejor calidad de vida. **Objetivo:** caracterizar los pacientes que fallecieron con diagnóstico de FQ en el periodo comprendido entre 2011 y 2017 en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) de Colombia. **Metodología:** estudio descriptivo de series de casos, con recolección de la información de forma retrospectiva. **Resultados:** Se encontraron 168 pacientes con FQ en seguimiento en la institución durante el periodo del estudio, de los cuales 17 fallecieron (10.1%). Once muertes correspondieron a menores de 15 años (64.7%), hubo una distribución de género equitativa (mujeres 52.9% y hombres 47.1%). La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 3 años y la de muerte 12 años. El compromiso clínico más frecuente fue sinopulmonar y gastrointestinal. La hipertensión pulmonar se presentó en el 29.4%. Todos los pacientes tenían un grave compromiso funcional, nutricional y el 82,4% estaban colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. Ninguno tuvo manejo multidisciplinario y la mayoría presentaban un bajo nivel socioeconómico. En 6 pacientes se utilizó BiPAP como medida paliativa y todos murieron por falla ventilatoria. **Conclusión:** la mortalidad por FQ en nuestra población se sigue presentando a edades tempranas. El diagnóstico de la enfermedad aún se realiza de forma tardía, comparado con países desarrollados. Hubo alta proporción de colonización bacteriana de la vía aérea y los pacientes presentaron un estado clínico y funcional grave antes de morir.

Palabras clave: Fibrosis quística, mortalidad, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, desnutrición, pobreza.

Correspondencia:

Olga L. Morales Múnera
Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina.
Departamento de Pediatría y Puericultura.
Calle 64 #51D-154. Medellín, Colombia.
Teléfono: (4) 2192482.
Correo electrónico: neumoped.udea@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva, crónica, progresiva, con compromiso multisistémico y de carácter mortal, más frecuente en la población caucásica ⁽¹⁾. En Colombia no se conoce el dato exacto de los

niños que nacen afectados por la enfermedad, ni se realiza tamizaje neonatal. La incidencia en países latinoamericanos muestra amplias variaciones y en nuestro país, específicamente, se estima que la enfermedad se presenta en 1 de cada 8297 recién nacidos⁽¹⁻³⁾. En Estados Unidos se ha reportado una incidencia aproximada de 1 en 3.000 recién nacidos vivos, pero puede variar según la etnia y procedencia^(4,5).

La enfermedad es causada por mutaciones en el gen CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la FQ) que codifica para la proteína CFTR. Su mutación produce una alteración en la proteína, afectando el funcionamiento de las glándulas sudoríparas, pulmón, páncreas, intestino y testículo⁽⁶⁾. Su principal función consiste en facilitar el transporte activo de iones de cloro hacia el exterior de la membrana celular. Esta alteración en la conductancia del cloro a través del CFTR lleva a un aumento en la viscosidad de las secreciones, generando limitación en la depuración del moco, persistencia del componente inflamatorio y colonización crónica de la vía aérea por bacterias como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*, entre otras; llevando finalmente a alteración estructural y funcional de forma progresiva que conducen a la muerte⁽⁷⁻⁹⁾.

Las cifras de mortalidad para esta enfermedad se han modificado en los últimos años, mostrando un aumento en las tasas de supervivencia global en países desarrollados, por ejemplo: en Estados Unidos se reportó una media de supervivencia para el 2014 de 39.3 años y para el Reino Unido en los años 2009 a 2013 una media de 34 a 44 años⁽¹⁰⁾. En un estudio chileno de mortalidad por FQ entre los años 1997 – 2003 donde se registraron las defunciones del Instituto Nacional de Estadística de todos los pacientes con diagnóstico de la enfermedad, reportaron un total de 103 pacientes, de los cuales el 66% de las muertes ocurrieron en menores de 15 años⁽¹¹⁾. Un estudio realizado en Colombia en el 2004, por la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP) donde incluyeron 128 pacientes de diferentes departamentos, reportó que solo el 14.8% superó la edad de 18 años, lo que evidencia una mortalidad a edad temprana⁽²⁾.

Según lo reportado en la literatura los factores más influyentes para la morbimortalidad en este grupo de pacientes son: factores genéticos, medioambientales y socioculturales⁽¹²⁻¹⁴⁾, siendo los más importantes: el estado nutricional, la colonización temprana de la vía aérea, el número de exacerbaciones en el último año, el diagnóstico tardío de la enfermedad y las comorbilidades asociadas^(15,16).

Teniendo en cuenta que la mortalidad en FQ se ha modificado en el mundo y que desconocemos estas variaciones para la población colombiana y los factores asociados al fallecimiento, se desea describir las características sociodemográficas, clínicas y radiológicas de los pacientes que fallecieron por FQ en nuestra institución.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo de series de casos, de tipo retrospectivo, en el Hospital San Vicente Fundación (HUSVF), hospital de IV nivel de atención y centro de referen-

cia local y regional. La búsqueda se llevó a cabo a través de la base de datos de historias clínicas de los pacientes con registro de códigos del CIE-10 (E840, E841, E848 y E849) que corresponden a fibrosis quística. Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico confirmado por test de electrolitos en sudor, realizado por técnica cualitativa con un valor >80mmol/litro y algunos pocos, por técnica de Gibson y Cooke con >60 mmol/litro. En la ciudad no se cuenta de manera permanente con los equipos para iontoforesis cuantitativa⁽¹⁾. Los pacientes tenían seguimiento en el HUSVF, pertenecían a la Fundación Mariana Pro-Fibrosis Quística y fallecieron en dicho hospital durante los años 2011 a 2017. Se excluyeron los pacientes en quienes no se logró acceder a la historia clínica.

Para la recolección de la información se elaboró un formulario diseñado. Este instrumento se sometió a una prueba piloto con el objetivo de redefinir el diseño y el número de variables preestablecidas. Incluía las variables sociodemográficas, el tipo de afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud: régimen contributivo para aquellos donde el afiliado da un aporte económico y régimen subsidiado para quienes reciben atención médica gracias a un subsidio por parte del estado. El formulario también abarcó la puntuación clínica a través del Score de Shwachman, el compromiso radiológico con el Score de Brasfield modificado y con la suma de estos puntajes se estableció la gravedad de la enfermedad⁽¹⁴⁾. Estos puntajes están descritos en la literatura médica para la evaluación de los pacientes con FQ. La adherencia de los pacientes se definió como completa en aquellos que cumplían con la medicación en más de un 80%⁽¹⁷⁾. A los pacientes que tenían espirometría, se les evaluó el último porcentaje del VEF₁ registrado en la historia clínica durante el año previo y se clasificó según la escala de American Thoracic Society and European Respiratory Society (ATS/ERC) como: leve > o igual al 70%, moderada 60 – 69%, moderada/grave 50 – 59%, grave 35 – 49%, muy grave < 35%⁽¹⁸⁾. Para el valor de referencia de la espirometría se utilizó Knudson. Los datos antropométricos como el índice de masa corporal (IMC)/edad, se utilizaron para la clasificación nutricional, la cual se determinó según los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se clasificó a los pacientes en las siguientes categorías: Sobrepeso > + 1 Desviación estándar (DE), Obesidad > + 2 DE, Delgadez < - 2 DE, Delgadez extrema < - 3 DE. Esto para los mayores de 5 años, a los menores de 5 años se los clasificó por el índice de Peso/Edad con las siguientes categorías: entre -3 a -2 DE peso muy bajo para la edad, entre -2 y -1 DE peso bajo para la edad y entre -1 y 0 DE riesgo de peso bajo para la edad y Talla/Edad⁽¹⁹⁾.

Para la colonización bacteriana se registraron los cultivos positivos de esputo o aspirado nasofaríngeo, se clasificaron como infección crónica quienes tenían >50% de los cultivos positivos del último año e intermitente aquellos con <50% de los cultivos positivos en el mismo periodo⁽²⁰⁾ y se registró si algún microorganismo tenía resistencia antibiótica. En cuanto a *Pseudomonas aeruginosa*, no se pudo establecer si era mucóide o no mucóide, debido a que el laboratorio solo las clasificaba a partir del 2015.

La base de datos se realizó en Excel versión 10.1 y el análisis se efectuó en el software estadístico Statistical Package for Social Sciences SPSS versión 23. Se determinó

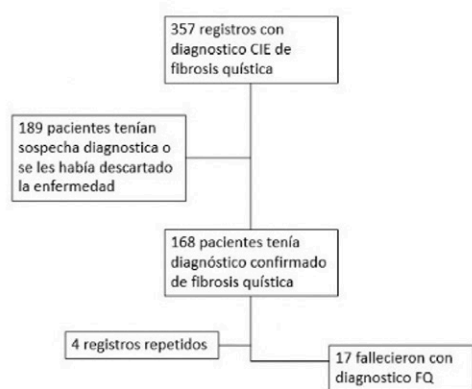
la distribución en las variables cuantitativas expresadas en medias y DE. Aquellas con distribución no paramétrica, en medianas y rango intercuartil (IQR) según correspondiera, las variables de tipo cualitativo se expresaron como frecuencia y porcentaje. Se realizó un análisis univariado y bivariado para explorar posibles asociaciones entre algunas variables.

El proyecto contó con la aprobación del Comité de ética del Instituto de Investigaciones Médicas de las Universidad de Antioquia y del HUSVF. Fue clasificado en la categoría sin riesgo según la resolución 8430 de 1993 del ministerio de Salud de Colombia.

RESULTADOS

El total de pacientes encontrados con los códigos de selección fue de 357, de los cuales se confirmó FQ en 168 pacientes y fallecieron 17 en el período de estudio, lo que correspondió al 10,1% de la muestra (figura 1). Los 189 pacientes excluidos del total, tenían cloros en sudor normales. Dentro de las características sociodemográficas de la muestra (tabla 1), el 64.7% de los pacientes era menor de 15 años al momento de la muerte. Las mujeres correspondían al 52.9% (n= 9). La mayor proporción de los pacientes provenía del departamento de Antioquia 82.3% (n= 14). El 58.8% vivía fuera del área metropolitana y 29.4% residía en área rural. El 88.2% de los grupos familiares tenía menos de dos salarios mínimos mensuales legales vigentes (SMMLV). En el 47.1% de los pacientes el cuidador principal no tenía educación o tenía escolaridad básica primaria.

Figura 1. Algoritmo de selección de pacientes con diagnóstico de FQ



El rango de la edad de muerte estaba entre 1 y 35 años, con una mediana de 12 años (IQR 7 – 15.5) (tabla 2), cabe anotar que solo 2 pacientes (mujeres) eran mayores de edad al momento de la muerte (25 y 35 años), quienes fueron diagnosticadas al año de vida, estaban afiliadas al sistema de seguridad social con el régimen contributivo y el cuidador primario tenía un nivel de educación superior.

La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 3 años. El 88.2% (n= 15) tenía compromiso sinopulmonar

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes que fallecieron con diagnóstico de FQ en el Hospital San Vicente Fundación (HUSVF) durante los años 2011-2017. SMMLV: salario mínimo mensual legal vigente

| Características | Número de pacientes (%) |
|--|-------------------------|
| Edad al momento de la muerte | |
| < 15 años | 11 (64.7) |
| > 15 años | 6 (35.3) |
| Sexo | |
| Mujer | 9 (52.9) |
| Hombre | 8 (47.1) |
| Régimen de Seguridad social | |
| Contributivo | 9 (52.9) |
| Subsidiado | 8 (47.1) |
| Departamento de procedencia | |
| Antioquia | 14 (82.3) |
| Córdoba | 1 (5.9) |
| Santander | 1 (5.9) |
| Sucre | 1 (5.9) |
| Lugar de residencia | |
| Por fuera del área metropolitana | 10 (58.8) |
| Área metropolitana | 7 (41.2) |
| Área de residencia | |
| Urbana | 12 (70.6) |
| Rural | 5 (29.4) |
| Nivel de escolaridad del cuidador | |
| Hasta básica primaria | 8 (47%) |
| Desde básica primaria | 9 (53%) |
| Ingreso económico mensual (salario mínimo legal vigente - SMLV) | |
| < 1 SMMLV | 5 (29.4) |
| 1 – 2 SMMLV | 10 (58.8) |
| 2 – 4 SMMLV | 2 (11.8) |
| > 4 SMMLV | 0 (0) |

y pancreático. La comorbilidad de mayor prevalencia fué hipertensión pulmonar en un 29.4%, seguida de otras comorbilidades que correspondían igualmente al 29.4% (prediabetes, aspergilosis broncopulmonar alérgica, hipotiroidismo, enfermedad por reflujo gastroesofágico y depresión).

La mediana del IMC fue 13.8 (IQR 13.35 – 14.75). El 100% de los pacientes tenía diagnóstico de desnutrición al momento de la muerte, de los cuales 16 (88.25%) tenían delgadez extrema y solo hubo un paciente menor de 5 años con peso/talla con Z-score de -1.93 y talla /edad -3.7.

La afectación clínica fue grave en un 88.2% (n= 15) determinada por el score de Shwachman modificado y el compromiso radiológico fue moderado en un 52.9% (n= 9) según el score de Brasfield modificado. El rango de días de hospitalización en el último año previo a la muerte fue de 36 a 201 días, con una mediana de 79 (IQR 63 – 103.5); 13 pacientes tenían reporte de espirometría y de estos 47.1% (n=8) presentaron una clasificación grave de su función pulmonar y muy grave el 23.5% (n=4), 4 pacientes no tenían espirometría, ya que eran menores de 6 años.

Los pacientes que estaban colonizados en el último año de vida por *Pseudomonas aeruginosa* fueron 13 (76.5%). Un paciente (5.9%) presentó colonización por tres microorganismos *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas mal-*

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes que fallecieron con diagnóstico de FQ en el Hospital San Vicente Fundación (HUSVF) durante los años 2011- 2017

| Características Clínicas | Mediana (IQR) |
|---|-----------------------|
| Edad al momento del diagnóstico | 3 (1 – 4) |
| Edad al momento de la muerte | 12 (7 – 15.5) |
| Índice de masa corporal (IMC) | 13.8 (13.35– 14.75) |
| Días de hospitalización en el último año | 79 (63 – 103.5) |
| | Media (DE) |
| Número de hospitalizaciones en el último año | 4.59 (± 2.2) |
| Número de nebulizaciones al día | 9.94 (± 3.73) |
| | Frecuencia (%) |
| Volumen espiratorio forzado (VEF1%) | |
| Moderado/grave 50 – 59 % | 1 (5.9%) |
| Grave 35 – 49 % | 8 (47.1%) |
| Muy grave < 35 % | 4 (23.5%) |
| No aplica | 4 (23.5%) |
| Tipo de compromiso | |
| Sinopulmonar | 1 (5.9%) |
| Sinopulmonar y pancreático intestinal | 15 (88.2%) |
| Sinopulmonar, pancreático intestinal y hepatobiliar | 1 (5.9%) |
| Comorbilidades | |
| Hipertensión pulmonar | 5 (29.4%) |
| Otros | 5 (29.4%) |
| Sin comorbilidad asociada | 4 (23.5%) |
| Poliposis nasal | 1 (5.9%) |
| Osteoporosis | 1 (5.9%) |
| Síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) | 1 (5.9%) |
| Grado de afectación clínica (puntaje de Shwachman) | |
| Moderado (41 – 71) | 2 (11.8%) |
| Severo (< 40) | 15 (88.2%) |
| Puntaje radiológico (puntaje de Brasfield) | |
| Moderado (10 – 19) | 9 (52.9%) |
| Severo (< 9) | 8 (47.1%) |

| Grado de afectación (suma de puntajes para establecer gravedad) | |
|--|------------|
| Moderado | 2 (11.8%) |
| Grave | 15 (88.2%) |
| Oxigenodependencia | |
| Si | 14 (82.4%) |
| No | 3 (17.6%) |
| Uso de BiPAP | |
| Si | 6 (35.3%) |
| No | 11 (64.7%) |
| Disponibilidad de medicamentos | |
| Si | 5 (29.5%) |
| Irregular | 9 (52.9%) |
| No | 3 (17.6%) |
| Adherencia el tratamiento | |
| Completo | 6 (35.3%) |
| Incompleta | 11 (64.7%) |
| Colonización | |
| Colonización crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 13 (76.5%) |
| Colonización crónica por <i>Staphylococcus aureus</i> | 3 (17.6%) |
| Colonización crónica por múltiples microorganismos (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> y <i>Burkholderia cepacia</i>) | 1 (5.9%) |
| Resistencia antibiótica del germen colonizante | |
| Si | 9 (52.9%) |
| No | 8 (47.1%) |
| Manejo por neumología y gastroenterología | |
| Si | 8 (47.1%) |
| No | 9 (52.9%) |

tophilia y Burkholderia cepacia. El tipo de colonización fue crónica en el 76.5% (n= 13), en un paciente no se pudo determinar debido a que el fallecimiento fue el mismo año del diagnóstico. Se encontraron microorganismos con resistencia antibiótica en el 52.9% (n= 9) de los casos. Varios pacientes presentaron cultivos positivos en algún momento de su enfermedad para más de un microorganismo, la distribución de los cultivos fue: *Pseudomonas aeruginosa* (13 cultivos), *Staphylococcus aureus* (5 cultivos), *Stenotrophomonas maltophilia* (6 cultivos), *Burkholderia cepacia* (1 cultivo), *Acinetobacter baumani* (1 cultivo), H. influenza (1 cultivo) y *Aspergillus* (2 cultivos). De los 17 pacientes, 3 (17,6%) estaban colonizados por *S. aureus* meticilino sensible.

El uso de oxígeno adicional fue requerido en la mayoría de los pacientes. La utilización del BiPAP (presión positiva de vía aérea de dos niveles), como medida paliativa se realizó en 6 pacientes (35.3%) y todos los pacientes murieron por falla ventilatoria.

El manejo multidisciplinario (>1 especialidad) se reportó en el 47% (n=8) y los demás (n=9) no tuvieron ningún seguimiento por especialidades. Entre los pacientes sin seguimiento, el 66% (n=6), pertenecían al régimen subsidiado y los pacientes con mejor control ambulatorio, el 62,5% (n=5) eran del régimen contributivo. Ningún paciente tuvo manejo ambulatorio por nutrición por causas administrativas.

Se realizó un análisis exploratorio evaluando la asociación entre el régimen contributivo o subsidiado y la entrega de medicamentos. Se encontró que el 44.9% de los pacientes del régimen contributivo tenían disponibilidad de medicamentos, a diferencia del régimen subsidiado que no alcanzó el 15 %, aunque esto no fue estadísticamente significativo (Chi cuadrado p=0.21).

Se realizó un segundo análisis evaluando la asociación entre el nivel educativo del cuidador principal con respecto a la adherencia del tratamiento. Los pacientes con un cuidador primario sin educación o hasta básica primaria, re-

cibieron de forma incompleta el tratamiento en un 75% (n=6) de los casos. Los pacientes con cuidadores con educación mayor a básica primaria, recibieron de forma completa el tratamiento en un 44.4% (n=4) de los casos, pero sin diferencias estadísticamente significativas (Chi cuadrado $p=0.47$).

DISCUSIÓN

El propósito del presente estudio fue describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes fallecidos con FQ del HUSVF entre los años 2011 a 2017. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 3 años, similar a la reportada en el primer registro colombiano de FQ, realizado por la ACNP en el 2004, en el cual se encontró que la edad promedio al diagnóstico era de 3,6 años⁽³⁾. A diferencia de países desarrollados, que reportan una edad de diagnóstico más temprana, por ejemplo, en Estados Unidos para el 2006 la mediana de edad de diagnóstico era de 14.5 meses para pacientes con síntomas o de 2 semanas de vida en pacientes con íleo meconial⁽²¹⁾. Con el advenimiento del tamizaje neonatal obligatorio, se ha disminuido la edad del diagnóstico. En Estados Unidos, se pasó de detectar menos del 10 por ciento de los casos de FQ en los programas de detección de recién nacidos para el 2001 a detectar un 63% para el 2014^(4,21). En nuestro país aún no se establece el tamizaje universal, lo que puede influir en el diagnóstico tardío de la enfermedad.

La mediana de edad al momento de la muerte fue de 12 años, lo cual es similar al registro colombiano donde solo el 14.8% de los pacientes registrados superó la edad de 18 años⁽³⁾. No obstante, este registro fue realizado hace 14 años, donde muy probablemente las condiciones sociodemográficas y las dificultades persistentes en el acceso al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) perpetúen una mortalidad temprana. En contraste, en países desarrollados ha aumentado la supervivencia, con un pronóstico de vida de 40 años^(10,13). Aunque la literatura ha reportado una mortalidad más temprana en las mujeres que en los hombres, en nuestro estudio no hubo diferencias en cuanto al género⁽¹³⁾.

Los factores socioambientales como el ingreso económico mensual, la educación materna y una buena alimentación, se han identificado como factores que influyen en el control de la enfermedad. En una cohorte de pacientes en los Estados Unidos, se identificaron varios factores de riesgo entre los cuales el grado de educación materna se relacionó con un porcentaje de VEF₁ inferior.⁽¹⁵⁾ El bajo ingreso económico se ha relacionado con aumento de muerte y de desnutrición; por ejemplo, en países latinoamericanos como Chile, encontraron que un menor ingreso económico aumentaba 1.4 veces el riesgo de fallecer^(11,22). La población estudiada en su mayoría tuvo un bajo ingreso salarial con un rango entre 1 – 2 SMMLV, y es importante anotar que por ser una enfermedad progresiva que genera un cambio en la dinámica familiar, en muchas ocasiones la madre o el cuidador principal debe dedicarse al cuidado del hijo, por lo que suspende su trabajo, disminuyendo de esta forma el aporte mensual en el hogar. En este estudio, los pacientes cuyo cuidador principal tenía un nivel educativo bajo, presentaban una menor adherencia al

tratamiento y/o una disponibilidad irregular en el acceso a los medicamentos, generalmente por dificultades en la entrega de los insumos por parte de las empresas prestadoras de salud.

La desnutrición aumenta la mortalidad, como se evidenció en un estudio realizado en Inglaterra, el cual comparó pacientes que recibían cuidados en centros especializados y aquellos que no. Se encontró una mejoría en la función pulmonar para aquellos con mejores condiciones nutricionales⁽¹⁴⁾. El estudio colombiano del 2004 reportó que el 29.7% de los pacientes presentaba desnutrición global (definida por un indicador Peso/Edad por debajo de - 2 DE), sin embargo, no se pudo establecer el indicador Peso/Talla en el 60% de ellos, y muy posiblemente las cifras de desnutrición en esta población son mayores⁽³⁾. El beneficio de mantener un adecuado estado nutricional en estos pacientes obliga a las instituciones donde se realiza la atención y seguimiento, a brindar una adecuada asistencia en nutrición, acorde a las guías establecidas para la enfermedad^(23,24). En este estudio se evidenció, que ningún paciente tuvo un seguimiento ambulatorio con nutricionista por falta de autorización de sus aseguradoras y todos tenían compromiso nutricional.

La afectación clínica de los pacientes, medida por el score de Shwachman modificado, fue grave en la mayoría (88%) de los fallecidos y dos terceras partes (70,6%), tenían VEF₁ que los clasificó como enfermedad pulmonar grave; ambos parámetros están relacionados con la progresión natural de la enfermedad. Casi la totalidad de los pacientes tenían un compromiso sinopulmonar y pancreático – intestinal, lo que se correlaciona con la literatura^(1,3,13). Un paciente presentó adicionalmente compromiso hepatobiliar, confiriendo mayor severidad de enfermedad. En cuanto a las comorbilidades, la hipertensión pulmonar se presentó en 5 pacientes, está se ha asociado con una peor sobrevida. Un estudio evidenció que los pacientes con hipertensión pulmonar leve tenían 1,9 más de riesgo de muerte y si esta era severa aumentaba a 4,17 (IC del 95%: 1,71 a 10,16) en comparación con los pacientes con FQ sin hipertensión pulmonar⁽²⁴⁾. Sin embargo, un metaanálisis reciente sugiere, que la presencia de hipertensión pulmonar se correlaciona con peores parámetros en los gases sanguíneos y función pulmonar, pero sorprendentemente no tuvo un valor pronóstico significativo en la supervivencia⁽²⁵⁾. Todos los pacientes tenían un compromiso radiológico importante, para el score de Brasfield modificado, estaban entre moderado y grave. Hubo hallazgos radiológicos como: atrapamiento de aire, bronquiectasias saculares y cilíndricas, engrosamiento peribronquial, atelectasias laminares o lobares y un paciente presentó atelectasia completa de un pulmón. En un estudio publicado en el 2017 realizado en Norteamérica, con una cohorte de 30 niños con FQ a los cuales siguieron por 2 años, se les realizó una evaluación radiológica inicial y al terminar el seguimiento con la escala de Brasfield, encontrando que, a más bajo puntaje del score, había mayor número de exacerbaciones (26). Teniendo en cuenta esto, se sugiere que entre más bajo sea el puntaje de la escala, el pulmón tiene mayor daño estructural. En nuestro estudio ningún paciente presentó un puntaje radiológico leve.

Casi la totalidad de los pacientes tenían cultivos positivos de esputo para *Pseudomonas aeruginosa*, la coloni-

zación en su mayoría era persistente y en promedio la mitad de estos tenía resistencia antibiótica. La influencia de la colonización bacteriana con el deterioro de la función pulmonar se conoce previamente en la literatura. En un estudio realizado en Norteamérica, se midió el efecto de la colonización por *P. aeruginosa* sobre la mortalidad en pacientes con FQ por medio de un seguimiento a una cohorte de 3.323 pacientes, desde 1990 a 1998 y se encontró que el riesgo de muerte fue 2,6 veces mayor en los pacientes que tenían cultivos positivos para dicha bacteria, si los comparaban con los niños con cultivo negativo. Los pacientes con cultivos positivos también presentaron un porcentaje menor del VEF₁ y del percentil de peso durante el seguimiento⁽²⁷⁾. El tipo de bacteria colonizadora también influye en el pronóstico de la enfermedad, por ejemplo, la colonización por *Burkholderia cepacia*, se ha relacionado con un aumento del compromiso cardiovascular y mayor mortalidad^(28,29). En este estudio a solo un paciente se le aisló este microorganismo, pero fue identificado en el momento de la muerte. En Colombia, los estudios realizados por la ACNP y en la Costa Caribe sobre FQ, reportan porcentajes diversos de cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* 57% y 18,7% y *P. aeruginosa* 39,8% y 65,6% respectivamente^(3,30).

El tratamiento multidisciplinario no se registró en ningún paciente; aunque algunos tenían evaluación por neumología y gastroenterología de forma ambulatoria, la mayoría no tuvo seguimiento por otras especialidades como nutrición, endocrinología o psicología, pues solo recibían un tratamiento integral cuando estaban hospitalizados durante las exacerbaciones de la enfermedad.

En este estudio se tuvo como fortaleza, haber sido realizado en una de las instituciones de salud, considerada como centro de referencia para Antioquia y departamentos aledaños y adicionalmente se dispuso del registro de la Fundación Mariana Pro fibrosis quística, el cual cuenta con la caracterización sociodemográfica requerida para el diligenciamiento de los formularios. Aunado a lo anterior, se contó con la asesoría permanente de profesionales expertos en el tema y apoyo del servicio de neumología pediátrica.

Evidenciamos que la población atendida en el HUS-VF tiene factores sociodemográficos, que se han descrito como factores de riesgo para un peor desenlace clínico de la enfermedad, sin embargo, esto podría considerarse como un sesgo de selección por tratarse de un hospital donde la mayoría de la población atendida es de régimen subsidiado. Al inicio del estudio se esperó una muestra mayor de pacientes, sin embargo, a pesar de tener seguimiento previo en la institución, algunos no fallecieron en la misma, y la incidencia de la enfermedad en nuestro medio es baja. Debido a la poca frecuencia del evento este tipo de estudios son un primer paso para comenzar a mostrar posibles hallazgos en los cuales basar estudios prospectivos con mejor nivel de evidencia.

CONCLUSIONES

A los pacientes con FQ aún se les hace un diagnóstico tardío de la enfermedad y mueren a una edad más temprana a diferencia de los países desarrollados. Todos los

pacientes tenían compromiso nutricional y clínico grave previo a la muerte. La mayor afectación clínica fue sinopulmonar y pancreática, y la comorbilidad más prevalente fue la hipertensión pulmonar. El bajo ingreso salarial y el bajo nivel educativo del grupo familiar fueron hallazgos frecuentes en los pacientes fallecidos.

Es importante que este estudio constituya una base para estudios futuros, y determinar la importancia de un diagnóstico temprano por medio del tamizaje neonatal y de un seguimiento multidisciplinario que permita a nuestra población tener mejor calidad de vida y mayor perfil de supervivencia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos: A la Fundación Mariana Pro Fibrosis Quística y a las unidades de investigación y el departamento de estadística del Hospital Universitario San Vicente Fundación, por permitirnos revisar sus bases de datos y tener acceso a sus historias clínicas. A la Dra. Laura Fernanda Niño, y a los Dres. Alejandro Colonia Toro, Mario Andrés Quintero Velásquez y David José González Quiroz.

Revisores de este artículo

Dra. Leticia Jakobson
Pediatra broncopulmonar
Hospital San Juan de Dios
Profesora asistente Universidad de Chile

Dr. Rodrigo Bozo
Pediatra Broncopulmonar
Jefe del Programa de fibrosis quística.
Hospital Roberto del Río

Fecha de recepción: julio 2019

Fecha de publicación: diciembre 2020

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias [Internet]. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. Instituto de evaluación tecnológica en salud. Colombia, 2014 Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC-Fibrosis-Quistica-Completa.pdf> (último acceso octubre, 2020).
2. Jay L, Mateus H, Fonseca D. PCR heterodúplex por agrupamiento: Implementación de un método de identificación de portadores de la mutación más común causal de fibrosis quística en Colombia. *Colomb Med* 2006; 37: 176-182.
3. Vásquez C, Aristizábal R, Daza W, et al. Fibrosis quística en Colombia. *Rev Chil Neumol Ped* 2010; 5: 44-50.
4. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry [Internet]. Annual Data Report to the Center Directors. Cystic Fibrosis Foundation. Estados Unidos, 2014. Disponible en: ht-

- https://www.cff.org/2014_CFF_Annual_Data_Report_to_the_Center_Directors.pdf/ (último acceso julio, 2020).
5. Hamosh A, Fitz S, Macek M, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr*. 1998; 132(2):255–9.
 6. Cutting G, Engelhardt, Zeitin, P. Genética y fisiopatología de la fibrosis quística. En: Wilmott, Robert, Kendig. *Enfermedades respiratorias en niños*. 9na Ed. Elsevier; 2019. 757-768.
 7. Parkins M. Incidence and Risk Factors for Pulmonary Exacerbation Treatment Failures in Patients With Cystic Fibrosis Chronically Infected With *Pseudomonas aeruginosa*. *CHEST J*. 2012;141(2):485.
 8. Federación Española contra la Fibrosis Quística [Internet]. *Epidemiología y patogénesis*. En: Libro blanco de atención a la fibrosis quística. 1 ra Ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.2002;12-16. Disponible en: <http://fqcantabria.org/wp-content/uploads/2017/10/libro-blanco.pdf> (último acceso marzo, 2020).
 9. Segal E, Grenoville M, Macri C, et al. Consenso de Fibrosis Quística. *Arch argentinos Pediatr*. 1999; 97:188–224.
 10. Dodge J, Lewis P, Stanton M, et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J* 2007 Mar;29(3):522-6.
 11. Cerda L J, Valdivia C G, Guiraldes C E, Sánchez D I. Mortalidad por fibrosis quística en Chile (1997-2003). *Rev Med Chil*. 2008; 136(2):157–62.
 12. McKone E, Emerson S, Edwards K, et al. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003; 361(9370):1671–6.
 13. Quintana E, Ruiz M, Delgado I, Calero C, Soriano J, Lopez-Campos J. Mortality from cystic fibrosis in Europe: 1994-2010. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(2):133–42.
 14. Sociedad Argentina de Pediatría [Internet]. Comités Nacionales de Neumología, Nutrición, Gastroenterología e Infectología. Consenso Nacional de Fibrosis quística Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008; (Supl) 106 (5): e01-52. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/v106n5a12e.pdf>
 15. Sanders D, Emerson J, Ren C, et al. Early childhood risk factors for decreased FEV1 at age six to seven years in young children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1170–6.
 16. McPhail G, Acton J, Fenchel M et al. Improvements in Lung Function Outcomes in children with Cystic Fibrosis are Associated with Better Nutrition, Fewer Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infections, and Dornasa Alfa Use. *J Pediatr* 2008 Dec;153(6):752-7
 17. Jiménez B. Los tres pilares del tratamiento en fibrosis quística: antibioterapia, fisioterapia, nutrición [Internet]. Federación Española contra la fibrosis quística. Valencia, 2011. Disponible en: <https://fqvalenciana.com/wp-content/uploads/2014/11/Los-tres-pilares-del-tratamiento-en-FQ.pdf> (último acceso junio 2020).
 18. Miller M, Crapo R, Hankinson J, et al. Series ATS/ERS task force: standardization of lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
 19. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995. Disponible en: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (último acceso diciembre 2019).
 20. Lee T, Brownlee K, Conway S, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2003 Mar;2(1):29-34
 21. Accurso F, Sontag M, Wagener J. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005 Sep;147(3 Suppl): S37-41.
 22. Connor G, Quinon H, Kneeland T, et al. Median Household Income and Mortality Rate in Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2003 Apr;111(4 Pt 1): e333-9.
 23. Wilschanski M, Braegger C, Colombo C, et al. Highlights of the ESPEN-ESPGHAN-ECFS Guidelines on Nutrition Care for Infants and Children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Dec;63(6):671-675.
 24. Hayes D Jr, Tobias J, Mansour HM, et al. Pulmonary hypertension in cystic fibrosis with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 oct;190(8):898-905.
 25. Li D, Wang B, Wang H, et al. Prognostic significance of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(7): e9708.
 26. Jordana H, Brandie D, Wagner D, Sagel J, Zemanick1 E. Pulmonary exacerbations and clinical outcomes in a longitudinal cohort of infants and preschool children with cystic fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine* (2017) 17:1-8
 27. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 34:91–10
 28. Fauroux B, Hart N, Belfar S, et al. *Burkholderia cepacia* Is Associated with Pulmonary Hypertension and Increased Mortality among Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Microbiol*. 2004 Dec; 42(12): 5537–5541
 29. Emerson J, Rosenfeld M, Mcnamara S, et al. Original Articles *Pseudomonas Aeruginosa* and Other Predictors of Mortality and Morbidity in Young Children with Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002 Aug;34(2):91-100.
 30. Barrios W, Altamar H, Jiménez O, et al. Caracterización de los pacientes con Fibrosis Quística, en la Costa Caribe Colombiana en el periodo comprendido entre 2005 y 2012. *Rev. Med. Evidencia* 2014; 3 (1): 29-34.